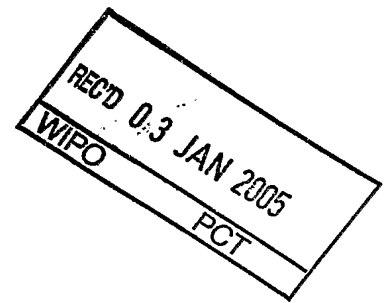




PCT/CH 20 04 / 0 0 0 7 5 4

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
SWISS CONFEDERATION



### Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen Unterlagen der auf den nächsten Seiten bezeichneten, beim unterzeichneten Amt als Anmeldeamt im Sinne von Art. 10 des Vertrages über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT) eingegangenen Patentanmeldung.

### Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces originales relative à la demande de brevet spécifiée aux pages suivantes, déposées auprès de l'Office soussigné, en tant qu'Office récepteur au sens de l'article 10 du Traité de coopération en matière de brevets (PCT).

### Confirmation

It is hereby confirmed that the attached documents are corresponding with the original pages of the international application, as identified on the following pages, filed under Article 10 of the Patent Cooperation Treaty (PCT) at the receiving office named below.

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bern, 27. Dezember 2004

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Swiss Federal Intellectual Property Institute

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Patent Administration

Rolf Hofstetter

# Anmeldeamtsexemplar

## PCT

### ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
PCT/CH.03 / 00853	
Internationales Aktenzeichen	
31. Dez. 2003 (31.12.03)	
Internationales Anmeldedatum	
RO/CH - Internationale Anmeldung PCT	
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) P1339PCT	

<b>Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG</b>	
Neue kristalline Formen von Entacapone und deren Herstellung	
<b>Feld Nr. II ANMELDER</b> <input type="checkbox"/> Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Telefonnr.:
Cilag AG Hochstrasse 201 CH-8205 Schaffhausen Schweiz	Telefaxnr.:
	Fernschreibnr.:
	Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): CH	Sitz oder Wohnsitz (Staat): CH
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input checked="" type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
<b>Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER</b>	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Diese Person ist:
BADER, Thomas Buchzelgstrasse 78 CH-8053 Zürich Schweiz	<input type="checkbox"/> nur Anmelder
	<input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder
	<input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): CH
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
<b>Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT</b>	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:	<input checked="" type="checkbox"/> Anwalt <input type="checkbox"/> gemeinsamer Vertreter
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	Telefonnr.:
BRAUN, André Braun & Partner Reusstrasse 22 CH-4054 Basel Schweiz	+41 61 307 90 30
	Telefaxnr.:
	+41 61 307 90 39
Fernschreibnr.:	
Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:	
<input type="checkbox"/> <b>Zustellanschrift:</b> Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

**Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER***Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

FUREGATI, Markus  
Wehntalerstrasse 472  
CH-8046 Zürich  
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

CH

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

CH

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

**Regionales Patent**

- ☒ **AP ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....
- ☒ **EA Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, BG Bulgarien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, HU Ungarn, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, RO Rumänien, SE Schweden, SI Slowenien, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate    | <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien  | <input checked="" type="checkbox"/> OM Oman                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua und Barbuda             | <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn  | <input checked="" type="checkbox"/> PG Papua-Neuguinea                |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien                        | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien                                      | <input checked="" type="checkbox"/> PH Philippinen                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien                        | <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel  | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich + Gebrauchsmuster    | <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien  | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien                      | <input checked="" type="checkbox"/> IS Island  | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan                    | <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan   | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation           |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina             | <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia   |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados                        | <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan                                     | <input checked="" type="checkbox"/> SC Seychellen                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien                       | <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea               | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien                       | <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea                                  | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus                         | <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan                                      | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize                          | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia                                     | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei + Gebrauchsmuster     |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada                          | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                                       | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH & LI Schweiz und Liechtenstein  | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia   | <input checked="" type="checkbox"/> SY Arabische Republik Syrien      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China                           | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho   | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CO Kolumbien                       | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen   | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica                      | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg                                       | <input checked="" type="checkbox"/> TN Tunesien                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba                            | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland  | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik + Geb.mus | <input checked="" type="checkbox"/> MA Marokko   | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago            |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland + Gebrauchsmuster   | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau                                 |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark + Gebrauchsmuster      | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar                                      | <input checked="" type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania   |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica                        | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algerien                        | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei  | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> EC Ecuador                         | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi  | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland + Gebrauchsmuster       | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko  |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien                         | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mosambik  | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland + Gebrauchsmuster      | <input checked="" type="checkbox"/> NI Nicaragua                                       | <input checked="" type="checkbox"/> VC St. Vincent und die Grenadinen |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich          | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen  | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada                         | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland                                      | <input checked="" type="checkbox"/> YU Serbien und Montenegro         |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien                        |  | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                           |  | <input checked="" type="checkbox"/> ZM Sambia                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia                          |  | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe                       |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

- ☒ EG Ägypten ☒ BW Botswana ☐ .....

**Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen:** Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

**Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH**

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1)				
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen    ☐ Zeile (1)    ☐ Zeile (2)    ☐ Zeile (3)    ☐ Zeile (4)    ☐ Zeile (5)    ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

\* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde: .....

**Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE**

**Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA)** (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA / .....

**Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche** (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):


Datum (Tag/Monat/Jahr)                      Aktenzeichen                      Staat (oder regionales Amt)

**Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN**

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der Erklärungen

- |                          |                     |  |   |
|--------------------------|---------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (i)   | Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders   | : |
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (ii)  | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten               | : |
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (iii) | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen | : |
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (iv)  | Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)   | : |
| <input type="checkbox"/> | Feld Nr. VIII (v)   | Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit  | : |

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE																																			
<p>Diese internationale Anmeldung enthält:</p> <p>(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:</p> <p>Antrag (inklusive Erklärungsblätter) : 5</p> <p>Beschreibung (ohne Sequenzprotokolle und/oder diesbezügliche Tabellen) : 13</p> <p>Ansprüche : 4</p> <p>Zusammenfassung : 1</p> <p>Zeichnungen : _____</p> <p>Teilanzahl : 23</p> <p>Sequenzprotokolle : _____</p> <p>diesbezügliche Tabellen : _____</p> <p><i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i></p> <p>Gesamtanzahl : 23</p> <p>(b) <input type="checkbox"/> ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(i))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> diesbezügliche Tabellen</p> <p>(c) <input type="checkbox"/> auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> diesbezügliche Tabellen</p> <p>Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle: _____</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> diesbezügliche Tabellen: _____</p> <p><i>(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)</i></p> <p>Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): _____</p>	<p>Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei <i>(kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)</i></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>2. <input checked="" type="checkbox"/> Original einer gesonderten Vollmacht</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>3. <input type="checkbox"/> Original einer allgemeinen Vollmacht</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>4. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): _____</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>5. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>6. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: _____</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>7. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: _____</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>8. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>9. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form <i>(Art und Anzahl der Datenträger)</i></td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> <i>(nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden)</i> zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>10. <input type="checkbox"/> Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen <i>(Art und Anzahl der Datenträger)</i></td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> <i>(nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden)</i> zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>11. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige <i>(einzeln auführen)</i>: Intervollmacht _____</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> </table> <p>Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch</p>	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung	1	2. <input checked="" type="checkbox"/> Original einer gesonderten Vollmacht	3	3. <input type="checkbox"/> Original einer allgemeinen Vollmacht		4. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): _____		5. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift		6. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: _____		7. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: _____		8. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material		9. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form <i>(Art und Anzahl der Datenträger)</i>		(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)		(ii) <input type="checkbox"/> <i>(nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden)</i> zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter		(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)		10. <input type="checkbox"/> Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen <i>(Art und Anzahl der Datenträger)</i>		(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)		(ii) <input type="checkbox"/> <i>(nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden)</i> zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)		(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)		11. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige <i>(einzeln auführen)</i> : Intervollmacht _____	1
1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung	1																																		
2. <input checked="" type="checkbox"/> Original einer gesonderten Vollmacht	3																																		
3. <input type="checkbox"/> Original einer allgemeinen Vollmacht																																			
4. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): _____																																			
5. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift																																			
6. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: _____																																			
7. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: _____																																			
8. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material																																			
9. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form <i>(Art und Anzahl der Datenträger)</i>																																			
(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)																																			
(ii) <input type="checkbox"/> <i>(nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden)</i> zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter																																			
(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)																																			
10. <input type="checkbox"/> Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen <i>(Art und Anzahl der Datenträger)</i>																																			
(i) <input type="checkbox"/> Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)																																			
(ii) <input type="checkbox"/> <i>(nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden)</i> zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)																																			
(iii) <input type="checkbox"/> zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)																																			
11. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige <i>(einzeln auführen)</i> : Intervollmacht _____	1																																		
<p>Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS</p> <p><i>Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-end; padding: 10px 0;"> <div style="text-align: center;">               André Braun           </div> <div style="text-align: right;">             30. Dezember 2003 / bc           </div> </div>																																			

Vom Anmeldeamt auszufüllen		
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	31. Dez. 2003 ( 31. 12. 03 )	2. Zeichnungen:  <input type="checkbox"/> eingegangen:   <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde <i>(falls zwei oder mehr zuständig sind)</i> : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Neue kristalline Formen von Entacapone und deren  
Herstellung

5

Entacapone ist die Kurzbezeichnung für (E)-N,N-Diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamid. Bei Entacapone handelt es sich um einen peripheren und  
10 selektiven Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitor, der in Kombination mit Levodopa (L-Dopa) und einem Decarboxylasehemmer (z. B. Carbidopa) zur Behandlung des Parkinson-Syndroms eingesetzt wird. Entacapone erhöht die Bioverfügbarkeit von L-Dopa und verlängert auch dessen  
15 Wirkungsdauer. Dieser Effekt erlaubt eine Reduktion der zu verabreichenden Menge von L-Dopa von 10-30%, indem das Dosierungsintervall verlängert und/oder die Einzeldosis von L-Dopa verringert wird. Das Präparat ist unter den Namen COMTAN® bzw. COMTESS® im Handel.

20

Beschrieben und per se beansprucht wird die Substanz "N,N-Diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamid" in dem US-Patent 5,446,194 sowie in zur gleichen Familie gehörenden Patenten in europäischen Ländern, wie DE 37 40  
25 383, GB 2 200 109 und CH 685 426; die entsprechenden Patentschriften enthalten jedoch keine genaueren Angaben über die Konfiguration bzw. über die Isomerenzusammensetzung dieser Verbindung.

30 Die Synthese von N,N-Diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamid erfolgt gemäss den oben erwähnten Patentschriften durch eine Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyd, der durch Demethylierung von 5-Nitrovanillin mit HBr erhalten wird, und N,N-Diethyl-  
35 2-cyanoacetamid. Diese Knoevenagel-Kondensation wird in Gegenwart einer katalytischen Menge Piperidin/Essigsäure

- 2 -

als Katalysator durchgeführt. Allerdings enthalten diese Patentschriften, wie bereits erwähnt, weder Angaben über die Zusammensetzung des Produktgemisches (E-/Z-Isomere) noch sind darin Methoden zur Trennung dieses Gemisches und zur Reinigung seiner Komponenten beschrieben (Ausbeute: 73 %). Erst in den Patentschriften EP 0 426 468 und US 5135950 (siehe unten) ist die Zusammensetzung des aus der Knoevenagel-Kondensation erhaltenen Rohproduktes (70-80% E-Isomer und 30-20% Z-Isomer) angegeben.

In den soeben erwähnten Patenten EP 0 426 468 und US 5,135,950 ist die polymorphe Form A von Entacapone, d.h. (E)-N,N-Diethyl-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)acrylamid, sowie deren Herstellung geschützt. Neben der polymorphen Form A ist in den entsprechenden Patentschriften auch eine weitere polymorphe Form B erwähnt, allerdings sind keine Daten für diese polymorphe Form B aufgeführt. Die Ansprüche betreffen lediglich die kristallographisch im wesentlichen reine polymorphe Form A sowie deren Herstellung. Gemäss den Angaben in den entsprechenden Patentschriften bedeutet "kristallographisch im wesentlichen reine polymorphe Form A von Entacapone", dass höchstens 3% und vorzugsweise höchstens 2% einer anderen polymorphen Form oder des Z-Isomeren enthalten ist. Zur Herstellung von Entacapone in der kristallographisch im wesentlichen reinen polymorphen Form A wird gemäss diesen Patentschriften das aus der Knoevenagel-Kondensation erhaltene Rohprodukt (70-80% E-Isomer und 30-20% Z-Isomer) in Essigsäure gelöst, mit katalytischen Mengen HBr oder HCl versetzt und anschliessend auf 90°C erhitzt. Durch langsames Abkühlen kristallisiert das Produkt in der gewünschten polymorphen Form A aus (Ausbeute: 80%).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun festgestellt, dass Entacapone in zwei neue polymorphe Formen gebracht werden kann, welche nachstehend als "Form C" und "Form D" bezeichnet werden.



- 3 -

Form C von Entacapone ist charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Tabelle 1. XRD-Daten der polymorphen Form C von Entacapone

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I <sub>max</sub> (%)
5.61	15.77	100
11.43	7.78	1
14.75	6.06	2
17.23	5.21	5
18.81	4.78	2
20.89	4.32	1
23.13	3.92	17
25.23	3.62	2
26.87	3.41	3
29.03	3.18	1
32.17	2.90	2

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

5

Form D von Entacapone ist charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Tabelle 2. XRD-Daten der polymorphen Form D von Entacapone

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I <sub>max</sub> (%)
6.84	12.95	99
11.84	7.51	6
12.12	7.34	7
13.52	6.59	49
14.8	6.04	23
15.56	5.75	40
16.54	5.42	31
16.9	5.30	22
17.98	4.99	37
18.84	4.77	12
19.06	4.72	13
20.72	4.36	18
21.44	4.22	28
22.24	4.07	12
23.4	3.88	22
24	3.79	39
24.62	3.70	76
25.34	3.60	51
26.5	3.46	65
27.44	3.35	100
28.08	3.28	51
29.24	3.16	15
29.98	3.09	17

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

10

Die erfindungsgemässen kristalline Formen C und D von Entacapone eignen sich zur Anwendung als therapeutische

- 4 -

Wirkstoffe. Sie können nach allgemein üblichen Verfahren unter Verwendung gebräuchlicher Hilfsstoffe zu Arzneimitteln verarbeitet werden, welche die kristalline Form C und/oder die kristalline Form D von Entacapone und  
5 einen therapeutisch inerten Träger enthalten. Zweckmässigerweise enthalten diese Arzneimittel zusätzlich Levodopa und einen Decarboxylasehemmer, wie z.B. Carbidopa.

Da verschiedene kristalline Formen eines pharmazeutischen  
10 Wirkstoffes in der Regel verschiedene Bioverfügbarkeiten, Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten aufweisen, erweitern die neuen kristallinen Formen C und D von Entacapone die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung der Patienten. So kann es für den Patienten von grossem  
15 Nutzen sein, wenn z. B. aufgrund der Eigenschaften dieser neuen kristallinen Formen die Bioverfügbarkeit von Entacapone erhöht wird (die Bioverfügbarkeit des handelsüblichen Entacapones beträgt nur 35%) und somit die Dosis verkleinert werden kann oder die Dosisintervalle  
20 vergrössert werden können. Dies würde nicht nur die unerwünschten Nebenwirkungen von Entacapone reduzieren, die insbesondere bei höherer Dosierung häufiger auftreten als bei niedriger, sondern darüber hinaus auch eine Senkung der Medikamentenkosten bedeuten.

25 Erfindungsgemäss können die kristallinen Formen C und/oder D von Entacapone, gegebenenfalls in Kombination mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer, wie Carbidopa, bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms bzw. zur Herstellung  
30 entsprechender Arzneimittel verwendet werden.

Die kristalline Form C von Entacapone kann erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man Entacapone aus einem Gemisch von mindestens einem aromatischen und mindestens  
35 einem aliphatischen Kohlenwasserstoff kristallisiert. Dabei verwendet man als aromatischen Kohlenwasserstoff vorzugsweise Toluol und als aliphatischen Kohlenwasserstoff vorzugsweise n-Heptan. Andere hierfür geeignete aromatische

- 5 -

- und aliphatische Kohlenwasserstoffe sind Benzol und alkylsubstituierte Derivate, z. B. p-Xylol, o-Xylol, Ethylbenzol und dergleichen bzw. n-Pentan, n-Hexan, Petrolether und dergleichen. Die Temperatur hängt natürlich zu einem gewissen Grad von den verwendeten Kohlenwasserstoffen ab; im Allgemeinen liegt sie zweckmässigerweise in einem Bereich von etwa Raumtemperatur bis etwa 100°C.
- 10 Beispielsweise kann man so vorgehen, dass man Entacapone unter Erhitzen in Toluol löst und die Lösung in auf etwa 95°C erhitztes n-Heptan gibt, wobei sofort eine Kristallisation eintritt. Dabei kann man rohes oder aufgereinigtes Entacapone einsetzen. Der kristallisierte
- 15 Feststoff der Form C von Entacapone kann durch Filtration bei etwa 90°C oder durch Filtration nach Abkühlen auf etwa Raumtemperatur und stehen lassen während mehrerer Stunden, beispielsweise während etwa 14 Stunden, gewonnen werden.
- 20 Die kristalline Form D von Entacapone kann erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man Entacapone
- a) in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel löst und diese Lösung in Wasser oder ein gemischtwässriges System gibt, wobei sofort eine Kristallisation eintritt;
- 25 oder
- b) in einem polaren aprotischen oder alkoholischen Lösungsmittel löst und diese Lösung zu einem mit diesem Lösungsmittel mischbaren aliphatischen Kohlenwasserstoff, in welchem Entacapone nicht löslich ist, gibt; oder
- 30 c) in einem nicht sauren Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch mit mindestens einer nicht sauren Komponente in Gegenwart einer starken Säure kristallisiert.
- Für die beiden Verfahrensvarianten a) und b) kann man rohes oder aufgereinigtes Entacapone einsetzen, nicht jedoch ein E/Z-Gemisch, wie es bei der Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid anfällt.

Für Verfahrensvariante c) kann man indessen durchaus das Produkt dieser Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid in situ einsetzen, als E/Z-Isomerengemisch, ohne dass dieses vorgängig isoliert und in seine Bestandteile aufgetrennt werden muss; bei der Behandlung mit einer starken Säure wandelt sich das im Isomerengemisch zu etwa 30% vorhandene Z-Isomere grösstenteils in das E-Isomere um, und das E-Isomere fällt vorwiegend in der polymorphen Form D an.

Als starke Säure für Verfahrensvariante c) verwendet man vorzugsweise Bromwasserstoff; andere hierfür geeignete Säuren sind Chlorwasserstoff, Iodwasserstoff, Schwefelsäure in Gegenwart von Alkalihalogeniden und dergleichen.

Zweckmässigerweise erfolgt die Kristallisation zu Form D gemäss Verfahrensvariante a) in einem Gemisch von Wasser und mindestens einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in THF/Wasser, Aceton/Wasser, Aceton/DMSO/Wasser, n-Propanol/Wasser, gemäss Verfahrensvariante b) in einem Gemisch von einem polar aprotischen oder alkoholischen organischen Lösungsmittel und einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, vorzugsweise THF/Hexan oder Isopropanol/Hexan, und gemäss Verfahrensvariante c) durch Säurebehandlung in einem nicht sauren Lösungsmittel oder einem Gemisch organischer Lösungsmittel mit mindestens einer nicht sauren Komponente, vorzugsweise in Toluol/Acetonitril oder Toluol/Acetonitril/Essigsäure.

Verfahrensvariante c) ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt, und in einer besonders bevorzugten Ausführungsform dieser Verfahrensvariante c) verwendet man als starke Säure Bromwasserstoff und als Lösungsmittelgemisch Toluol/Acetonitril/Essigsäure.

- 7 -

Die Temperatur hängt natürlich zu einem gewissen Grad von der zur Anwendung gelangenden Verfahrensvariante und dem verwendeten Reaktionsmedium ab; im Allgemeinen liegt sie zweckmässigerweise in einem Bereich von etwa  $-10^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $30^{\circ}\text{C}$ , für das im Zusammenhang mit Verfahrensvariante b) erwähnte System Isopropanol/Hexan indessen in einem Bereich von etwa  $0^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $68^{\circ}\text{C}$ .

Wie weiter oben erwähnt, kann man gemäss Verfahrensvariante c) für die Herstellung der polymorphen Form D von Entacapone als Ausgangsmaterial das Produkt einer Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid in situ einsetzen. Diese Knoevenagel-Kondensation kann man erfindungsgemäss dadurch verbessern, dass man als Katalysator Diethylamin/Essigsäure verwendet. Dies hat gegenüber dem in der Kondensation gemäss Stand der Technik verwendeten Katalysator Piperidin/Essigsäure den Vorteil, dass sich eine nur sehr schwierig zu entfernenden Verunreinigung, nämlich die dem Entacapone entsprechende Verbindung, jedoch mit Piperidino- anstatt Diethylaminogruppe, nicht bilden kann.

Weiterhin kann man diese Knoevenagel-Kondensation erfindungsgemäss dadurch verbessern, dass man das eingesetzte N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid durch Umsetzung von Cyanessigsäure mit Diethylamin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid herstellt. Dies ist gegenüber herkömmlichen Verfahren zur Herstellung von N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid insofern vorteilhaft, als niedrige Ausbeuten bzw. der Einsatz relativ teurer Chemikalien (wie 2-Chlor-N,N-diethylacetamid oder Butyllithium) bzw. in technischem Massstab nur mit Mühe realisierbare Bedingungen (wie  $-70^{\circ}\text{C}$ ) vermieden werden und dass das Produkt ohne vorhergehende Reinigung in die Knoevenagel-Kondensation eingesetzt werden kann, wodurch das Verfahren bei geringerem Energiebedarf (keine Notwendigkeit einer Hochvakuumdestillation) und

- 8 -

weniger Abfallprodukten wesentlich vereinfacht wird und hohe Ausbeuten liefert.

Schliesslich kann man die Knoevenagel-Kondensation  
5 erfindungsgemäss dadurch verbessern, dass man den  
eingesetzten 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd durch  
Demethylierung von 5-Nitrovanillin mittels  $\text{AlCl}_3$ /Pyridin in  
Chlorbenzol herstellt. Der so erhaltene 3,4-Dihydroxy-5-  
nitro-benzaldehyd fällt in hoher Ausbeute an, und seine  
10 gute Reinheit erlaubt es, dass er als Rohprodukt ohne  
vorangehende Reinigung in die Knoevenagel-Kondensation  
eingesetzt werden kann.

Die Knoevenagel-Kondensation kann zweckmässigerweise so  
15 durchgeführt werden, dass man 3,4-Dihydroxy-5-  
nitrobenzaldehyd, rohes N,N-Diethyl-2-cyanoacetamid,  
Essigsäure und Diethylamin in Toluol erhitzt, wobei das  
entstehende Wasser durch azeotrope Destillation mittels  
eines Wasserabscheiders entfernt wird.

20 Nach der Knoevenagel-Reaktion (Verhältnis E-/Z-Isomer =  
70/30) kann man zweckmässigerweise wie folgt vorgehen: Das  
Reaktionsgemisch wird mit Acetonitril versetzt, um ölige  
Bestandteile zu lösen. Die erhaltene Lösung wird nach  
25 Behandlung mit Aktivkohle noch heiss in kaltes Toluol  
getropft, und anschliessend wird mit einer 33 %igen Lösung  
von HBr in Essigsäure versetzt. Dabei setzt langsam die  
Isomerisierung ein, wobei der Anteil des E-Isomers auf  $\geq$   
90% ansteigt. Danach wird die erhaltene Suspension  
30 filtriert, und das Rohprodukt wird in einem Gemisch aus 2-  
Propanol und Wasser geschlämmt. Zur weiteren Reinigung wird  
das Rohprodukt unter Erwärmen in Aceton/Wasser (10/1)  
gelöst, und die Lösung wird in ein eiskaltes Gemisch aus  
Aceton und Wasser (5/95) getropft. Nach Schlämmung des  
35 Feuchtproduktes in Wasser erhält man das Entacapone in  
einer einheitlichen polymorphen Form und in einer HPLC-  
Reinheit von 99.7%.

- 9 -

Eine Untersuchung der polymorphen Formen während des Prozesses hat ergeben, das bereits nach der ersten Fällung aus kaltem Toluol die neue polymorphe Form D, ev. teilweise im Gemisch mit der neuen Form C, vorliegt. Daneben kann  
5 sich die Form D bei der Schlämmung aus 2-Propanol/Wasser in ein Gemisch der Formen C und D umwandeln. Bei der letzten Fällung von Entacapone aus Aceton und Wasser wird die nahezu reine polymorphe Form D erhalten. Die Ausbeute beträgt insgesamt >70%.

10

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang jedoch in keiner Weise beschränken.

- 10 -

Beispiel 1: Herstellung von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd

175.0 g 5-Nitro-vanillin und 135.1 g Aluminiumchlorid wurden in 774.2 g Chlorbenzol suspendiert. Es entstand eine orange-rote Suspension. Anschliessend wurden 319.9 g Pyridin derart zugetropft, dass die Innentemperatur 25°C nicht überstieg. Nach der Zugabe erhielt man eine tiefrote Suspension, die auf eine Innentemperatur von 70-80°C erhitzt wurde. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch langsam mit einer Lösung aus 525 g Wasser und 603.75 g 32%iger Salzsäure (halbkonzentrierte Salzsäure) versetzt. Während der Hydrolyse lag zunächst ein tiefrotes zweiphasiges Gemisch vor, aus dem gegen Ende der Hydrolyse ein gelber Feststoff ausfiel. Nach vollständiger Zugabe der halbkonzentrierten Salzsäure wurde die Suspension im Vakuum auf die Hälfte aufkonzentriert. Anschliessend wurde die Suspension mit 475 g Wasser versetzt und zum Sieden erhitzt. Dabei löste sich der Feststoff. Nach 5-10 min unter Rückfluss liess man die Lösung langsam abkühlen, worauf ein Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde auf 20-25°C gekühlt, bei dieser Temperatur gerührt und anschliessend abgesaugt. Der Feststoff wurde mit 1000 g Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 152.47 g).

Beispiel 2: Herstellung von N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid

25.0 g Cyanessigsäure wurden in 163.08 g Ethylacetat gelöst. Zu der erhaltenen farblosen Lösung gab man langsam 21.70 g Diethylamin derart zu, dass die Innentemperatur 25°C nicht überstieg. Anschliessend wurde eine Lösung aus 61.10 g Dicyclohexylcarbodiimid in 54.06 g Ethylacetat zugetropft, wobei langsam ein Feststoff ausfiel. Nach der Zugabe wurde die Suspension über Nacht bei 35-40°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Suspension auf 20-25°C gekühlt und abgesaugt. Den Feststoff wusch man mit 64.87 g Ethylacetat nach. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum aufkonzentriert, wobei ein Feststoff ausfiel. Die Suspension nahm man in 45.05 g Ethylacetat auf, rührte bei



- 11 -

20-25°C, filtrierte den Feststoff ab und wusch mit 45.05 g Ethylacetat nach. Die vereinigten Filtrate wurden erneut im Vakuum eingengt. Den Rückstand nahm man in 18.02 g Ethylacetat auf, filtrierte, wusch mit 13.52 g Ethylacetat nach und engte das Filtrat im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt wurde anschliessend im Vakuum destilliert (Dampftemperatur 107-110°C, Druck  $4 \times 10^{-3}$ - $2 \times 10^{-2}$  Torr). Man erhielt in der Hauptfraktion 39.25 g (89%) 2-Cyano-essigsäurediethylamid.

10

Beispiel 3: Herstellung von Entacapone in der polymorphen Form D

3.1. Knoevenagel-Kondensation und anschliessende

15 Isomerisierung

Ein Gemisch aus 120 g 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd, 94.56 g N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid, 3.76 g Essigsäure und 4.58 g Diethylamin in 432 g Toluol wurden am Wasserabscheider erhitzt. Nach nahezu vollständigem Umsatz (E/Z-Isomerenverhältnis = 70/30) gab man 109 g Acetonitril und 38.4 g Aktivkohle zu und erhitzte 0.5-4 h unter Rückfluss. Die Suspension filtrierte man noch heiss über 14.0 g Celite und wusch anschliessend den Feststoff mit 66.1 g Acetonitril nach. Die Lösung wurde in eine Vorlage mit 432 g Toluol gegeben. Die Temperatur sollte dabei 20°C nicht übersteigen. Nach vollständiger Zugabe gab man 43.2 g einer 33 %igen HBr-Lösung in Essigsäure zu und liess das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Anschliessend wurde die Suspension auf 0-5°C gekühlt und abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wurde in einem Gemisch aus 67.2 g Isopropanol und 100.8 g Wasser geschlämmt und mit 200 g Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 143.21 g (73.8% gehaltsskorrigiert).

35 3.2. Herstellung des Entacapone in der polymorphen Form D

Vorschrift 1: 131.72 g des unter 3.1. erhaltenen Produktes wurden in 381.8 g Aceton und 38.2 g Wasser unter Erhitzen

- 12 -

auf 58°C gelöst. Diese Lösung gab man noch heiss zu einer kalten (0°C) Mischung aus 1211.2 g Wasser und 37.5 g Aceton sowie 0.3 g Entacapone (polymorphe Form D) derart zu, dass die Innentemperatur bei 0-12°C gehalten wurde.

- 5   Anschliessend wurde die Suspension abgesaugt und das Produkt in 1300 g Wasser 5-10 min bei 0°C geschlämmt. Es wurde erneut filtriert und das Produkt mit 130 g Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 126.45 g (95.9% gehaltsskorrigiert).

10

- Vorschrift 2: 5.00 g des unter 3.1. erhaltenen Produktes wurden in 14.3 g THF in einem Rundkolben bei Siedetemperatur gelöst. Diese Lösung wurde noch heiss, bei einer Temperatur knapp unter dem Siedepunkt, in 124 g  
15   Eiswasser gegossen, danach wurde der Rundkolben mit 4.0 g THF nachgespült und diese Lösung ebenfalls zum Eiswasser gegeben. Die Suspension wurde bei einer Innentemperatur von 10°C abfiltriert, der Filterkuchen mit 15 g Eiswasser gewaschen und 15 h bei 50°C getrocknet. Die Ausbeute betrug  
20   4.93 g (97.7% gehaltsskorrigiert).

- Vorschrift 3: 5.00 g des unter 3.1. erhaltenen Produktes wurden in 16.7 g THF in einem Rundkolben bei Siedetemperatur gelöst. Diese Lösung wurde noch heiss, bei  
25   einer Temperatur knapp unter dem Siedepunkt, in 86.4 g n-Hexan (Innentemperatur 3°C) gegossen, danach wurde der Rundkolben mit 4.1 g THF nachgespült und diese Lösung ebenfalls zur n-Hexan-Suspension gegeben. Die Suspension wurde bei einer Innentemperatur von 10°C abfiltriert und  
30   das Rohprodukt bei 50°C getrocknet. Die Ausbeute betrug 4.89 g (97.3% gehaltsskorrigiert).

- Vorschrift 4: 5.00 g des unter 3.1. erhaltenen Produktes wurden in 41.4 g Isopropanol bei Siedetemperatur gelöst.  
35   Diese Lösung wurde auf 68°C abgekühlt und in 126.0 g n-Hexan (Innentemperatur 68°C) gegossen. Die Suspension wurde sofort abfiltriert und der Filterkuchen 20 h bei 50°C

- 13 -

getrocknet. Die Ausbeute betrug 4.08 g (83.2%  
gehaltsskorrigiert).

5 Vorschrift 5: 5.00 g des unter 3.1. erhaltenen Produktes  
wurden in 12.0 g n-Propanol bei Siedetemperatur gelöst.  
Diese Lösung wurde noch heiss, bei einer Temperatur knapp  
unter dem Siedepunkt, in 40.0 g Eiswasser gegossen. Die  
Suspension wurde bei einer Innentemperatur von 23°C  
abfiltriert, der Filterkuchen mit 10 g Eiswasser gewaschen  
10 und 15 h bei 70°C getrocknet. Die Ausbeute betrug 4.64 g  
(93.1% gehaltsskorrigiert).

Beispiel 4: Herstellung von Entacapone in der polymorphen  
Form C

15 5.00 g Entacapone wurden in 189.3 g Toluol unter Erhitzen  
gelöst und bei 95°C in 267 g heisses n-Heptan gegeben.  
Dabei setzte sofort eine Kristallisation ein. Die Hälfte  
der Suspension wurde bei 90°C heiss filtriert. Man erhielt  
20 2.23 g Entacapone in der polymorphen Form C. Die zweite  
Hälfte der Suspension wurde auf Raumtemperatur gekühlt und  
nach 14 h abfiltriert. Man erhielt 2.57 g Entacapone,  
ebenfalls in der polymorphen Form C.

Patentansprüche

1. Kristalline Form C von Entacapone,  
5 charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I <sub>max</sub> (%)
5.61	15.77	100
11.43	7.78	1
14.75	6.06	2
17.23	5.21	5
18.81	4.78	2
20.89	4.32	1
23.13	3.92	17
25.23	3.62	2
26.87	3.41	3
29.03	3.18	1
32.17	2.90	2

- 10 2. Kristalline Form D von Entacapone,  
charakterisiert durch die folgenden XRD-Daten:

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	rel. Intensität I/I <sub>max</sub> (%)
6.84	12.95	99
11.84	7.51	6
12.12	7.34	7
13.52	6.59	49
14.8	6.04	23
15.56	5.75	40
16.54	5.42	31
16.9	5.30	22
17.98	4.99	37
18.84	4.77	12
19.06	4.72	13
20.72	4.36	18
21.44	4.22	28
22.24	4.07	12
23.4	3.88	22
24	3.79	39
24.62	3.70	76
25.34	3.60	51
26.5	3.46	65
27.44	3.35	100
28.08	3.28	51
29.24	3.16	15
29.98	3.09	17

3. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form  
 5 C von Entacapone gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
 dass man Entacapone aus einem Gemisch von mindestens einem  
 aromatischen und mindestens einem aliphatischen  
 Kohlenwasserstoff kristallisiert.

10 4. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch  
 gekennzeichnet, dass man als aromatischen Kohlenwasserstoff  
 Toluol und als aliphatischen Kohlenwasserstoff n-Heptan  
 verwendet.

15 5. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form  
 D von Entacapone gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
 dass man Entacapone  
 a) in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel löst  
 und diese Lösung in Wasser oder ein gemischtwässriges  
 20 System gibt; oder

- 16 -

b) in einem polaren aprotischen oder alkoholischen Lösungsmittel löst und diese Lösung zu einem mit diesem Lösungsmittel mischbaren aliphatischen Kohlenwasserstoff, in welchem Entacapone nicht löslich ist, gibt; oder

5 c) in einem nicht sauren Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch mit mindestens einer nicht sauren Komponente in Gegenwart einer starken Säure kristallisiert.

6. Verfahren gemäss Anspruch 5, Variante a),  
10 dadurch gekennzeichnet, dass man in THF/Wasser, Aceton/Wasser, Aceton/DMSO/Wasser oder n-Propanol/Wasser arbeitet.

7. Verfahren gemäss Anspruch 5, Variante b),  
15 dadurch gekennzeichnet, dass man in THF/Hexan oder Isopropanol/Hexan arbeitet.

8. Verfahren gemäss Anspruch 5, Variante c),  
dadurch gekennzeichnet, dass man in Toluol/Acetonitril oder  
20 Toluol/Acetonitril/Essigsäure arbeitet.

9. Verfahren gemäss Anspruch 5, Variante c), oder  
Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure  
Bromwasserstoff verwendet.

25 10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 5-9,  
dadurch gekennzeichnet, dass man rohes Entacapone einsetzt.

11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 5,  
30 Variante c), 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass man Entacapone in Form des Produkts einer Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und 2-Cyano-essigsäurediethylamid in situ einsetzt.

35 12. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 5, Variante c), und 8-11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure Bromwasserstoff verwendet und in Toluol/Acetonitril/Essigsäure arbeitet.

13. Kristalline Form C oder D von Entacapone gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Anwendung als therapeutischer Wirkstoff.

14. Arzneimittel, enthaltend die kristalline Form C oder D von Entacapone gemäss Anspruch 1 oder 2 und einen therapeutisch inerten Träger.

15. Arzneimittel gemäss Anspruch 14, enthaltend zusätzlich Levodopa und einen Decarboxylasehemmer.

16. Verwendung der kristallinen Form C oder D von Entacapone gemäss Anspruch 1 oder 2, gegebenenfalls in Kombination mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer, bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

17. Verfahren zur Herstellung von Entacapone durch Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator für diese Kondensation Diethylamin/Essigsäure verwendet.

18. Verfahren gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid einsetzt, welches durch Umsetzung von Cyanessigsäure mit Diethylamin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid hergestellt wurde.

19. Verfahren gemäss Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd einsetzt, welcher durch Demethylierung von 5-Nitrovanillin mittels  $\text{AlCl}_3$ /Pyridin in Chlorbenzol hergestellt wurde.

Zusammenfassung

- Beschrieben werden zwei neue kristalline Formen von
- 5 Entacapone, Form C und Form D. Diese stellen periphere und selektive COMT-Inhibitoren dar, welche, in Kombination mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer, zur Behandlung des Parkinson-Syndroms verwendet werden können.
- 10 Form C entsteht durch Kristallisation von Entacapone aus einem Gemisch von mindestens einem aromatischen und mindestens einem aliphatischen Kohlenwasserstoff.
- Form D entsteht, wenn man Entacapone
- 15 a) in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel löst und diese Lösung in Wasser oder ein gemischtwässriges System gibt; oder
- b) in einem polaren aprotischen oder alkoholischen Lösungsmittel löst und diese Lösung zu einem mit diesem
- 20 Lösungsmittel mischbaren aliphatischen Kohlenwasserstoff, in welchem Entacapone nicht löslich ist, gibt; oder
- c) in einem nicht sauren Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch mit mindestens einer nicht sauren Komponente in Gegenwart einer starken Säure kristallisiert.
- 25 Dabei kann das Entacapone als Rohprodukt eingesetzt werden, in Variante c) auch als Produkt einer Knoevenagel-Kondensation von 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid, welches in situ eingesetzt wird.
- 30 Beschrieben werden weiterhin Verbesserungen dieser Knoevenagel-Kondensation, und zwar bezüglich des verwendeten Katalysators und bezüglich der Herstellung ihrer beiden Komponenten 3,4-Dihydroxy-5-nitro-benzaldehyd und N,N-Diethyl-2-cyano-acetamid.



